

# Nefrotik Düzeyde Proteinürili Sistemik Lupus Eritematozus'lu (SLE) Hastalarda İdrar N-Asetil - $\beta$ -D-Glukozaminidaz (NAG) Aktivitesi

## Urinary N-Acetyl - $\beta$ -D-Glucosaminidase (NAG) Activity in SLE Patients with Nephrotic Range Proteinuria

Dilek Erdener\* Kenan Aksu\*\* İlhan Biçer\*\*\*  
Eker Doğanavşargil\*\* Fatma Kutay\*\*

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir

\*Klinik Biyokimya Bilim Dalı, \*\*Romatoloji Bilim Dalı, \*\*\*Biyokimya Anabilim Dalı

### ÖZET

**Amaç:** N-asetil- -D-glukozaminidaz (NAG) renal proksimal tübüler hücrelerin lizozomlarında bulunan bir enzimdir. İdrarda artmış NAG aktivitesi tübüler hasarın non-invaziv erken göstergesi olarak kabul edilmektedir. Sistemik Lupus Eritematozus'un (SLE) en önemli komplikasyonu olarak lupus nefriti bilinir ve kötü prognozu belirler. Çalışmanın amacı, SLE hastalarında renal tübüler hasarın erken dönemde belirlenmesinde ve izlenmesinde idrarda NAG aktivite ölçümünün yararlılığının araştırılmasıdır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada, serum kreatinin değerleri <1.2 mg/dL (grup A) ve  $\geq$ 1.2 mg/dL (grup B) olan, nefrotik düzeyde proteinürili ( $\geq$ 3.5g/24 saat) SLE hastalarında, idrar NAG aktiviteleri araştırılmış ve sağlıklı kontrollerde karşılaştırılmıştır. SLE hastalarında, 24 saatlik idrarda NAG aktivitesi, protein atılımı ve kreatinin değerleri ile serum kreatinin, C3 ve C4 düzeyleri ölçülmüştür. Tüm SLE hastalarına böbrek biyopsisi yapılmıştır. Renal biyopsi örnekleri Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) kriterlerine göre sınıflandırılmıştır. Hastalık aktivitesinin belirlenmesi için Sistemik Lupus Eritematozus Hastalık İndeksi (SLEDAI) skoru kullanılmıştır.

**Bulgular:** Grup A ve B de üriner NAG aktivitesi sağlıklı kontrollerden istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0.0001). A ve B grupları karşılaştırıldığında idrar NAG aktivitesinde ve protein atılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (sırasıyla p=0.908 ve p=0.223). Bu grupların SLEDAI skorları ve yaşları benzerdir (sırasıyla p=0.293 ve p=0.602). İdrar NAG aktivitesi ve proteinüri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (p=0.029, r=0.563). Düşük C3 düzeyleri genç hastalarda gözlenmiş (p=0.047, r=0.520), ayrıca SLEDAI skoru ile serum kreatinin düzeyi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (p=0.034, r=0.549).

**Sonuç:** Bu sonuçlar, SLE hastalarında, biyokimyasal idrar testlerine eklenen NAG aktivite ölçümlerinin tek başına idrar protein ölçümünden daha değerli bilgi verdiğini ve kronik böbrek yetmezliğinin gelişiminde tübüler hasarın erken belirlenmesinin önemini göstermektedir.

**Anahtar Sözcükler:** N-asetil- -D-glukozaminidaz, proteinüri, lupus nefriti, tübülo-interstisyel hasar

## ABSTRACT

**Objective:** N-acetyl-  $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG) is an enzyme which exists in the lysosomes of renal proximal tubular cells. Increased NAG activity in urine is accepted as non-invasive early index of tubular damage. Lupus nephritis is known to be the most important complication of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and predicts of poor outcome. The aim of study is to investigate usefulness of NAG activity measurements in urine of SLE patients for determination and monitoring of renal tubular damage in early stage of disease.

**Materyal and Methods:** In this study, urinary NAG activities were investigated in SLE patients with nephrotic range proteinuria ( $\geq 3.5$  g/24 hour), which have  $< 1.2$  mg/dL (group A) and  $\geq 1.2$  mg/dL (group B) serum creatinine levels and compared with healthy controls. In SLE patients NAG activity, protein excretion and creatinine levels were determined in 24-hour urine samples and C3, C4 levels and creatinine were measured in serum. Renal biopsies were evaluated in all of the patients with SLE. The renal biopsy specimens were classified according to the World Health Organisation (WHO) criteria. SLE Disease Activity Index (SLEDAI) has been used to determine of disease activity.

**Results:** In group A and B urinary NAG activities were significantly high than healthy controls ( $p=0.0001$ ). There were no significant differences in urinary NAG activity and protein excretion when compared group A and B ( $p=0.908$  and  $p=0.223$  respectively). The SLEDAI scores and ages in these groups were similar ( $p=0.293$  and  $p=0.602$  respectively). A positive correlation was seen between the increase of urinary NAG activity and the extend of proteinuria ( $p=0.029$ ,  $r=0.563$ ). Low serum C3 levels were found in the younger patients ( $p=0.047$ ,  $r=0.520$ ) besides there was a positive correlation between SLEDAI score and serum creatinine level ( $p=0.034$ ,  $r=0.549$ ).

**Conclusion:** These results provide that the measurements of NAG activity in SLE patients give more valuable information than urine protein assay alone and indicate the importance of early determination of tubular damage in development of chronic renal failure.

**Key Words:** N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase, proteinuria, lupus nephritis, tubulo-interstitial damage

## GİRİŞ

N-asetil-  $\beta$ -D-glukozaminidaz (NAG) 130 kDa moleküler kütleli lizozomal bir enzimdir ve normal ekzositoz sonucu idrarda az miktarda atılır (1). NAG renal proksimal hasarın son derece hassas bir göstergesidir (2).

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) klinik ve immunopatolojik bulgularının dikkate değer çeşitliliği ile karakterize otoimmün bir hastalıktır (3). SLE de böbrek hastalığı, hastaların %40-75'inde sıklıkla hastalık ortaya çıktıktan sonraki 5 yıl içinde görülür (4) ve kötü prognozun en güçlü göstergesidir (5,6). SLE'nin klinik seyirinde gözlemlenen hastaya göre değişkenlik özelliği, lupus nefritinde de benzerdir. Böbrek tutulduğu olan bazı hastalar uygun tedaviden sonra hızla böbrek yetmezliğine ilerleme gösterebilirken, diğerleri komple ve stabil remisyona girebilirler (7). Günümüzde tübüler hücrelerdeki artmış protein geçişine bağlı tübulo-interstisyel hasar, proteinürik glomerulopati hastalarda, kronik böbrek yetmezliğine gidişin en önemli belirleyicisi

olarak kabul edilmektedir (8). İdrar NAG aktivitesi, tübular hücrelerde artmış protein varlığında oluşan lizozomal turnover artışının olası bir göstergesidir (9).

Bu çalışmanın amacı, SLE hastalarında renal tübüler hasarın erken dönemde belirlenmesinde ve izlenmesinde idrarda NAG aktivite ölçümünün yararlılığının araştırılmasıdır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza, Amerikan Romatizma Derneği tarafından SLE sınıflaması için gözden geçirilmiş 1982 kriterlerine göre (10) Ege Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalında SLE tanısı almış ve tedaviye başlanmamış 15 hasta dahil edilmiştir. Hasta grubuna ait bazal değerler Tablo 1'de gösterilmiştir. SLE hastaları serum kreatinin değerlerine göre iki gruba ayrılmıştır. Grup A serum kreatinin değeri  $< 1.2$  mg/dL olan yaşları 19 ile 64 arasında değişen (ortanca: 42) 8 hastadan, grup B serum kreatinin düzeyi  $\geq 1.2$  mg/dL olan yaşları 18 ile 58 arasında

değişen (ortanca: 38) 7 hastadan oluşmuştur. Tüm hastalarda hastalık aktivitesi Sistemik Lupus Eritematozus Hastalık İndeksi (SLEDAI) skoru ile belirlenmiştir (11). SLE hastalarında 24 saatlik idrar örnekleri koruyucu bir madde eklenmeden +4°C'de toplanıp, 3000 g'de 5 dakika santrifüj edilerek NAG aktivitesi, total protein ve kreatinin değerleri ölçülmüştür. Enzim analizi için Sefadex G 50 kolonundan filtre edilen idrar örnekleri, 0.154 M NaCl içine elüe edilmiştir (12). Jel filtre idrar örnekleri enzim analizine kadar -20°C'de saklanmıştır. Paranitrofenol (PNP) yöntemi ile NAG aktivitesi ölçümü, substrat olarak kullanılan p-nitrofenil N-asetil-D-glukozaminid'in NAG tarafından hidrolitik parçalanması ile oluşan p-nitrofenol'ün renk şiddetinin spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanmaktadır (13). İdrar NAG aktivitesi, sıvı alım ve atılımından doğabilecek değişiklikleri azaltmak için idrar kreatinin değerine oranlanmış, U/mmol kreatinin olarak hesaplanmıştır. 24 saatlik idrar örneklerinde total protein düzeyleri Roche İdrar/CSF Protein ölçüm kiti (Katalog numarası 1877801) kullanılarak mikrotürbidimetrik metotla Hitachi 902 (Tokyo/Japonya) otomatik analizörde ölçülmüştür. Hastaların gece açlığından sonra alınan kanlarında kreatinin, C3 ve C4 düzeyleri belirlenmiştir. Serum ve idrar kreatinin değerleri Hitachi 902 analizörde deproteinizasyonsuz Jaffe yöntemi ile otomatik olarak ölçülmüştür. Serum C3 ve C4 ölçümleri immünötürbidimetrik yöntemle Roche ölçüm kiti (Katalog numarası 1875078 ve 1875051) kullanılarak Hitachi 704 (Tokyo/Japonya) otomatik analizörde çalışılmıştır. İdrar ve kan örnekleri tüm hastalarda daima aynı gün toplanmıştır. Örneklerin alınmasından sonra hastalara böbrek biyopsisi yapılmış ve biyopsi örnekleri Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre (14), minimal değişiklikler klas I; mezenşiyal değişiklikler klas II; fokal proliferatif glomerülonefrit klas III; diffüz proliferatif glomerülonefrit klas IV ve membranöz glomerülonefrit klas V olarak sınıflandırılmıştır. Kontrol grubu yaşları 20 ile 55 arasında değişen (ortanca: 28) 25 sağlıklı kişiden oluşmuştur.

**Tablo 1.** SLE hasta grubunun ortanca (minimum-maksimum) olarak bazal değerleri.

SLE hastaları	
Total hasta sayısı	15
Erkek/Kadın oranı	2/15
Yaş	40 (18-64)
SLEDAI skoru	18 (12-25)
C3 mg/dL	62 (16-77)
C4 mg/dL	14 (3-21)
ANA +%	15 (%100)
Renal Biyopsi sayısı	15/15
Klas III hasta sayısı	5/15
Klas IV hasta sayısı	10/15

Normal değerler: SLEDAI skoru, 0; ANA, negatif; C3, 90-110 mg/dL; C4, 20-40 mg/dL.

İstatistiksel analizler için non-parametrik testler (Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U ve Pearson korelasyon testi) kullanılmıştır. Tüm istatistiksel analizler SPSS 10.0 paket programı ile yapılmış ve  $p < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## BULGULAR

İdrar NAG aktiviteleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında grup A ve B de anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur ( $p=0.0001$ ). A ve B grupları arasında idrar NAG atılımında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p=0.908$ ) (Şekil 1, Tablo 2). Bu iki hasta grubunun SLEDAI skorları, yaşları, serum C3 ve C4 düzeyleri arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (sırasıyla  $p=0.293$   $p=0.602$   $p=0.245$  ve  $p=0.953$ ). 24 saatlik protein atılımında A ve B grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0.223$ ) (Tablo 2).

SLE hastalarında böbrek biyopsi sonuçlarına göre 5 hasta klas III ve 10 hasta klas IV olarak saptanmıştır. Klas III ve IV hastalarının idrar NAG aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ( $p=0.391$ ).

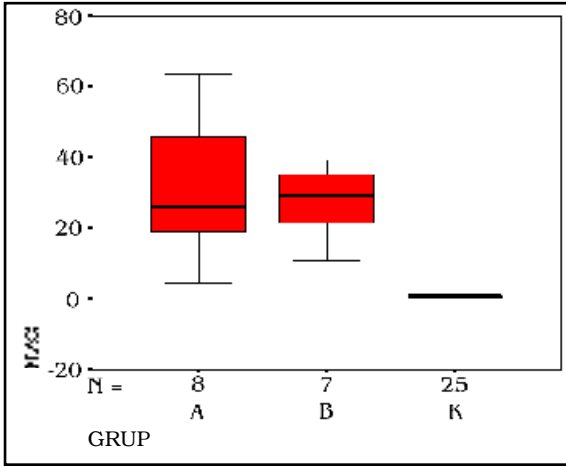
İdrar NAG aktivitesi ile proteinüri arasında ( $p=0.029$ ,  $r=0.563$ ) ve SLEDAI skoru ile serum kreatinin düzeyi arasında ( $p=0.034$ ,  $r=0.549$ ) pozitif korelasyon gözlenmiştir.

**Tablo 2.** Çalışma gruplarında İdrar NAG aktivitesi ve protein atılımı.

	Kontrol grubu (n=25)	SLE/Grup A (n=8)	SLE/Grup B (n=7)
İdrar NAG aktivitesi (U/mmol kreatinin)	0.42 (0.18-0.78)	25.59 (4.42-63.67) <sup>1</sup>	29.14 (10.68-68.42) <sup>1</sup>
İdrar protein atılımı (g/24 saat)	-	5.65 (3.90-7.70)	4.82 (3.55-6.80)
Serum kreatinin (mg/dL)	-	0.75 (0.47-1.14)	2.08 (1.55-3.30)

Değerler ortanca (minimum-maksimum) olarak verilmiştir.

<sup>1</sup>p= 0.0001 kontrol grubundan

**Şekil 1.** Çalışma gruplarının idrar NAG aktiviteleri.

K= Kontrol grubu

A= Serum kreatinin düzeyleri <1.2 mg/dL olan SLE hasta grubu

B= Serum kreatinin düzeyleri ≥1.2 mg/dL olan SLE hasta grubu

Ayrıca genç hastalarda serum C3 düzeyleri daha düşük olup, serum C3 düzeyleri ile yaş arasında pozitif korelasyon görülmüştür (p=0.047, r=0.520).

## TARTIŞMA

İdrar enzimlerinin analizinde olası inhibitörlerin varlığı dikkate alınmalı ve giderilmelidir. Jel kromatografi bu amaçla kullanılan en iyi uygulamadır. Bizim üriner NAG çalışmamızda kullandığımız Sefadex G 50 Fine jel filtrasyon yöntemi ile MA>300 Da olan enzimler ilk elüsyon aşamalarında elde edilmekte ve daha küçük kütleli inhibitör maddelerden kolayca ayrılmaktadır (12).

Üriner lizozomal enzim artışı renal tübüler hasarı belirler. İdrarda çok sayıda lizozomal

enzim belirlenmiş olmasına karşın büyük moleküler kütlesi, yüksek doku spesifitesi, idrardaki stabilitesi ve kolay ölçümü nedeniyle NAG, tübüler nefropati tanısında ve izleminde en sık kullanılan enzimdir. NAG renal proksimal tübülüslerin lizozomlarında bulunur, sağlıklı kişilerin idrarlarında düşük enzim aktiviteleri tanımlanabilir. İdrar NAG aktivitesi renal yetmezlik, hipertansiyon, nefrotoksisite, diyabetik nefropati ve renal transplant rejeksiyonunda yükselir (15-20). Üriner NAG ölçümü kolorimetrik ve florometrik yöntemlerle yapılabilmektedir (13,21).

Jung ve arkadaşlarının sağlıklı kontrol grubunda PNP yöntemi ile buldukları idrar NAG aktivitesi  $0.37 \pm 0.15$  U/mmol kreatinin olarak bildirilmiştir (22). Aynı araştırmacının aynı yöntemle yaptığı başka bir çalışmasında üriner NAG aktivitesi sağlıklı kontrol grubu için  $0.44 \pm 0.3$  U/mmol kreatinin'dir (23). Bizim çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunda (n=25) PNP yöntemi ile bulduğumuz en düşük değer 0.18 U/mmol kreatinin, en yüksek değer 0.78 U/mmol kreatinin, ortanca 0.42 U/mmol kreatinin olarak saptanmıştır ve mevcut literatürlerle uyumludur. Delektorskaya ve arkadaşları idrar NAG aktivitesinin SLE hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yükseldiğini bildirmişlerdir (24).

Böbrek tutuluşu SLE'nin yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur ve erken belirlenmesi gerekir. Literatürde, lupus nefritli hastaların %5 ile %26'sında son dönem böbrek yetmezliği geliştiği bildirilmektedir (25-27).

Proteinüri SLE'de glomerülopatinin belirlenmesinde önemli bir klinik özelliktir ve nefrotik düzeyde proteinüri sıklıkla diffüz proliferatif

veya membranöz glomerülonefritte görülmektedir (28). Bizim renal biyopsi bulgularımıza göre 5 hastada fokal proliferatif, 10 hastada diffüz proliferatif glomerulonefrit belirlenmiştir ve bunlar nefrotik düzeyde proteinürili hastalardır.

SLE hastalarında renal biyopsi uygulanmasının yeri ve yararı konusunda, bazı klinisyenler SLE tanısı konulduğunda renal biyopsi yapılması gerektiği görüşünü savunurlarken çoğunluğu SLE'nin seyri sırasında hematüri, proteinüri, nefritik sendrom veya böbrek yetmezliği gibi böbrek hastalığının herhangi bir bulgusu belirlendiğinde renal biyopsinin endike olduğu görüşündedirler (29). Bizim çalışmamızda SLE hastalarının kan ve idrar örneklerinde gerekli analizler yapıldıktan sonra renal biyopsi uygulanmıştır.

Proteinürik glomerüler hastalıklarda kronik böbrek yetmezliğine ilerleyişin belirlenmesinde tübüler hasarın önemli rolü, idrarda gerçek bir tübüler hasar biyomarkerin araştırılmasının önemini açıklamaktadır (8). Glomerüler hastalıklarda yapılan çalışmalar üriner NAG aktivitesindeki artışa, renal tübüler hücrelerden salınımının artışının neden olduğunu göstermiştir (30).

Bu çalışmada, nefrotik düzeyde proteinürili renal fonksiyonu normal (grup A) ve bozulmuş (grup B) SLE hastalarında idrar NAG aktiviteleri, sağlıklı kontrollerden yüksek bulunmuştur. Enzim aktivitelerindeki bu artışlar Bazzi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçlarıyla uyumludur ve proteinlerin artmış geçişiyle etkilenen tübüler hücrelerin disfonksiyonu ile açıklanabilir (8). Glomerüler bariyerin değişikliği sonucu proteinlerin idrara anormal artmış geçişi proksimal tübüler hücrelerde tüm glomerüler hastalıklarda ortaya konulabilen bir protein toksisitesi oluşturmaktadır (31). Nefrotik düzeyde proteinürili olan grup A ve B'nin idrar NAG aktivitesinde ve protein atılımında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. Renal fonksiyonları normal olan proteinürik SLE hastalarında idrar NAG aktivitesinin kontrol grubundan yüksek bulunması NAG'ın serum kreatinin değerinin yükselmesinden önce

arttığını ve renal tübüler hasarın erken bir göstergesi olduğunu düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızda bulduğumuz idrar NAG aktivitesi ile proteinüri arasındaki pozitif korelasyon, tübüler hasarın derecesinin glomeruler geçirgenliğin bozulmasıyla sıkı bir ilişki içinde olduğunu göstermektedir. Bu ilişki diğer bazı çalışmalarda da belirtilmiştir (8,9, 30,32). Düşük serum C3 düzeyleri sıklıkla genç SLE hastalarında gözlenmiştir ve bu bulgu daha önceki çalışmalarla da uyumludur (33,34). SLEDAI skoru ile serum kreatinin düzeyleri arasında bulunan pozitif korelasyon son dönem böbrek yetmezliğinden önceki periyotta hastalık aktivite indeksinin arttığını belirten çalışmalarla uygunluk göstermektedir (27,35).

Sonuç olarak, SLE tanısı alan hastalarda idrar NAG aktivitesi, lupus nefritinin belirlenmesinde ve izleminde idrarda total protein ölçümlerinden daha değerli, non-invaziv bir biyomarkerdir.

#### KAYNAKLAR

1. Price RG. The role of NAG (N-acetyl-D-glucosaminidase) in the diagnosis of kidney disease including the monitoring of nephrotoxicity. Clin Nephrol 1992; 38 (Suppl): 14-19.
2. Horak E, Hopfer SM, Sunderman FE. Spectrofoto-metric assay for urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase activity. Clin Chem 1981; 27 (7): 1180-1185.
3. Tapanes FJ, Vasquez M, Ramirez R, Matheus C, Rodriguez MA and Bianco N. Cluster analysis of antinuclear autoantibodies in the prognosis of SLE nephropathy: are anti-extractable nuclear antibodies protective. Lupus 2000; 9: 437-444.
4. Alba P, Bento L, Cuadrado MJ, Karim Y, et al. Anti-dsDNA, Anti-Sm antibodies, and the lupus anticoagulant: Significant factors associated with lupus nephritis. Ann Rheum Dis 2003; 62(6): 556-559.
5. Goulet JR, Mackenzi T, Levinton C, Hayslett JP, Ciampi A, Esdaile JM. The longterm prognosis of lupus nephritis. The impact of the disease activity. J Rheumatol 1993; 20: 59-65.
6. Neuman K, Wallace DJ, Azen C, Nessim S, Fichman M, Metzger AL et al. Lupus in the 1980s: III. Influence of clinical variables, biopsy and treatment on the outcome in 150 patients with lupus nephritis seen at a single center. Semin Arthritis Rheum 1995; 25: 47-55.
7. Ponticelli C, Moroni G. Flares in lupus nephritis: incidence, impact on renal survival and management. Lupus 1998; 7(9): 635-638.

8. Bazzi C, Petrini C, Rizza V, Arrigo G, Napodano P, Paparella M et al. Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase excretion is a marker of tubular cell dysfunction and a predictor of outcome in primary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(11): 1890-1896.
9. Bosomworth MP, Aparicio SR and Hay AWM. Urine N-acetyl- -D-glucosaminidase -A marker of tubular damage? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 620-626.
10. Tan EM, Cohen AS, Freis JF. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1277.
11. Golbus J, McCune WJ. Lupus nephritis. Classification, prognosis, immunopathogenesis and treatment. *Rheum Dis Clin North Am* 1994; 20: 213-242.
12. Werner M, Maruhn D, Atoba M. Use of gel filtration in the assay of urinary enzymes. *J Chromatog* 1969; 40(2): 254-263.
13. Maruhn D. Rapid colorimetric assay of beta-galactosidase and N-acetyl-beta- glucosaminidase in human urine. *Clin Chim Acta* 1976; 73(3): 453-461.
14. Kashgarian M. New approaches to clinical pathologic correlation in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 1982; 2: 164-169.
15. Erdener D, Kutay F, Erilaçin S. Diyabetik nefropatiye üriner enzimler. *Ege Tıp Dergisi* 1993; 32 (3-4): 511-513.
16. Costigan MG, Rustom R, Bone JM and Shenkin A. Origin and significance of urinary N-acetyl- beta,D- glucosaminidase (NAG) in renal patients with proteinuria. *Clin Chim Acta* 1996; 255(2): 133-144.
17. Tylicki L, Manitus J, Lysiak-Szydłowska W, Rutkowski B. Tubular injury: the first symptom of hypertensive kidney involvement? *Med Sci Monit* 2003; 9(4): CR 135-141.
18. Wiland P, Szechcinski J. Proximal tubule damage in patients treated with gentamicin or amikacin. *Pol J Pharmacol* 2003; 55(4): 631-637.
19. Salem MA, el-Habashy SA, Saeid OM, el-Tawil MM, Tawfik PH. Urinary excretion of n-acetyl-beta-D- glucosaminidase and retinol binding protein as alternative indicators of nephropathy in patients with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2002; 3(1): 37-41.
20. Matteucci E, Carmelin M, Bertoni C, Boldrini E, Mosca F, Giampietro O. Urinary excretion rates of multiple renal indicators after kidney transplantation: clinical significance for early graft outcome. *Ren Fail Mar* 1998; 20(2): 325-330.
21. Powell SC, Scaro J, Wilson E, Shihabi ZK. Assay of urinary N-acetyl-beta-glucosaminidase in a centrifugal analyzer. *Clin Chem* 1983; 29(10): 1717-1719.
22. Jung K, Pergande M, Schimke E, Ratzmann KP, Illus A. Urinary enzymes and low-molecular-mass proteins as indicators of diabetic nephropathy. *Clin Chem* 1988; 34(3): 544-547.
23. Jung K, Schulzo BD, Sydow K. Diagnostic significance of different urinary enzymes in patients suffering from chronic renal disease. *Clin Chim Acta* 1987; 168: 287-295.
24. Delektorskaya L, Janushkevich T, Okunev D. The significance of the assays of urinary enzymes activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Z Med Lab Diagn* 1990; 31(7): 375-379.
25. Ponticelli C, Zucchell P, Moroni G, Cagnoli L, Banfi G, Pasquali S. Long-term prognosis of diffuse lupus nephritis. *Clin Nephrol* 1990; 28: 263-271.
26. Ward MM, Studenski S. Clinical prognostic factors in lupus nephritis. The importance of hypertension and smoking. *Arch Intern Med* 1992; 152: 2082-2088.
27. Berden JHM. Lupus nephritis. *Kidney Int* 1997; 52: 538-558.
28. Donadio JV Jr, Hart GM, Bergstralh EJ, Holley KE. Prognostic determinants in lupus nephritis: a long-term clinicopathologic study. *Lupus* 1995; 4: 109-115.
29. D'Agati VD. Renal disease in systemic lupus erythematosus, mixed connective tissue disease, Sjögren's syndrome, and rheumatoid arthritis. In: Jennette JCh, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG (eds). *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. 5th ed. Lippincott-Raven: Philadelphia, PA; 1998: 541-624.
30. Hultberg B, Ravnskov U. The excretion of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase in glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1981; 15: 33-38.
31. Burton CJ, Walls J. Proximal tubular cell, proteinuria and tubulo-interstitial scarring. *Nephron* 1994; 68: 287-293.
32. Rustom R, Castigan M, Shenkin A et al. Proteinuria and renal tubular damage: urinary N-acetyl-beta-D- glucosaminidase and isoenzymes in dissimilar renal disease. *Am J Nephrol* 1998; 18(3): 179-185.
33. Formiga F, Moga I, Pac M, Mitjavila F, Rivera A, Pujol R. Mild presentation of systemic lupus erythematosus in elderly patients assessed by SLEDAI. *SLE Disease Activity Index*. *Lupus* 1999; 8(6): 462-465.
34. Tucker LB, Menon S, Schaller JG, Isenberg DA. Adult-and childhood-onset systemic lupus erythematosus: a comparison of onset, clinical features, serology, and outcome. *Br J Rheumatol* 1995; 34 (9): 866-872.
35. Mojcik CF, Klippel JH. End-stage renal disease and systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1996; 101: 100-107.

---

**Yazışma adresi:**

Dr. Dilek Erdener  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Klinik Biyokimya Bilim Dalı, İzmir  
Tel/Faks : 0 232 343 82 71  
e-posta : dierdener@e-kolay.net

---